

Posudek na dizertační práci

Název práce: **Cholinergní neurony a Alzheimerova choroba**

Autor: **Mgr. Eva Machová**

Pracoviště: **Oddělení neurochemie Fyziologického ústavu AV, v.v.i**

Školitel: **MUDr. Vladimír Doležal, DrSc.**

1) Aktuálnost řešeného tématu:

Alzheimerovou chorobou onemocní každoročně čím dál větší počet lidí. Vzhledem k výraznému stárnutí populace zejména v rozvojových zemích se tento druh neurodegenerativního onemocnění stává velkým problémem. Příčinami nemoci, její diagnostikou a léčením se zabývá řada výzkumných laboratoří světa. Přesto lze konstatovat, že příčiny Alzheimerovy choroby ještě nebyly plně objasněny a že úroveň diagnostiky z hlediska biochemického (viz problematiku tzv. biomarkerů) a léčení není ani zdaleka uspokojivá. Poškozením cholinergního neurotransmiterového systému během normálního a patologického stárnutí se Oddělení neurochemie Fyziologického ústavu AV zabývá detailně již delší dobu, z hlediska výše uvedených faktů se však stále jedná o vysoce aktuální téma.

2) Výsledky práce:

Dizertační práci lze rozdělit na tři základní okruhy: 1) testování změn, ke kterým dochází v mozku geneticky modifikovaných myší - modelu Alzheimerovy nemoci, 2) testování účinků dokosahexaenové kyseliny na neuronální cholinergní buněčné linii a 3) testování účinku muskarinového agonisty xanomelinu na mozkové kůře laboratorního potkana. Mezi nejzajímavější výsledky těchto okruhů patří 1) nález poškození cholinergního systému (presynaptické i postsynaptické části) již u mladých transgenních myší oproti stejně starým kontrolám, toto poškození předchází behaviorálním poruchám i patologickým změnám, 2) nález posílení exprese cholinergního fenotypu kyselinou dokosahexaenovou a 3) příspěvek k objasnění mechanismu účinku xanomelinu na muskarinových autoreceptorech.

Připomínky:

Mgr. Eva Machová musela při řešení dizertační práce pravděpodobně zvládnout řadu biochemických metod (je uvedena např. aktivita ChAT, množství VChT, aktivita AchE, BuChE, densita MR a G-proteinů), v příložených publikacích jsou však uvedeny výsledky i jiných stanovení. V dizertační práci by tedy mělo být jasněji specifikováno, které metody zvládla autorka osobně a které výsledky pocházejí od spoluautorů.

3) Kvalita formálního zpracování:

Mgr. Eva Machová zvládla velké množství dostupné literatury a sepsala svou dizertační práci v přijatelné formě. Připomínky mám následující:

Vážnější připomínka:

a) V poslední době se řada výzkumníků přiklání k teorii, že hlavní příčinou Alzheimerovy nemoci by mohla být intracelulární akumulace toxických oligomerních peptidů amyloidu beta a jejich interakce např. s mitochondriemi, která vede k jejich následnému poškození. Je zajímavé, že v úvodní části toto není zmíněno, protože mitochondrie přímo ovlivňují syntézu acetylcholinu (viz tvorba acetyl-CoA).

Méně důležité připomínky:

a) Práce obsahuje celou řadu překlepů, které naznačují, že byla psaná ve velkém spěchu.

b) Není jasné, proč byla např. zavedena zkratka pro Alzheimerovu chorobu AD (viz seznam zkratek), když není v textu používána.

4) Význam práce pro další rozvoj vědního oboru, možnosti aplikace výsledků v praxi:

Výsledky dizertační práce spadají zejména do oblasti základního výzkumu, jejich aplikaci v praxi (např. výsledky testování dokosahexaenové kyseliny a xanomelinu) nelze vyloučit.

5) Úroveň publikací:

Úroveň publikací (viz např. hodnoty IF) je v daném kontextu nadprůměrná. Mgr. Evě Machové a jejímu školiteli lze k těmto publikacím poblahopřát.

6) Celkové shodnocení práce:

Dizertační práce prokazuje předpoklady Mgr. Evy Machové k samostatné tvořivé vědecké práci a proto doporučuji udělení titulu PhD.

Ing. Zdena Křištofiková / PhD.
Psychiatrické centrum Praha
Ústavní 91
181 03 Praha 8 - Bohnice
tel. 266 003 164
mail: kristofikova@pcp.lf3.cuni.cz